RCP

NOTICE SCIENTIFIQUE OBRACIN 40 MG/ML

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OBRACIN 40 mg / ml Solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la Tobramycine. Elle est présente sous forme de Sulfate de tobramycine équivalent à 40mg tobramycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Obracin est indiqué dans le traitement d'infections sévères à très sévères provoquées par les germes sensibles cités dans la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques".

- **Infections du système nerveux central**, y compris les méningites (N.B.: dans ce cas, il peut être utile d'associer un traitement local en raison du faible passage des aminosides dans le LCR). Dans la majorité des cas l'association d'une bêta lactamine est nécessaire pour les infections du sytème nerveux central;
- **Septicémie et septicémie néonatale;**
- **Infections intra-abdominales**, y compris les péritonites;
- **Autres infections sévères:**
- **Infections urinaires compliquées ou récurrentes** comme la pyélonéphrite et la cystite (N.B.: dans les cas de cystite non compliquée, les aminosides ne sont indiqués qu'en cas de résistance du germe causal aux autres antibactériens);
- **Infections des voies respiratoires inférieures** parmi lesquelles la pneumonie, la broncho-pneumonie et la bronchite aiguë. En l'absence de documents bactériologiques significatifs, il y a lieu d'associer à la tobramycine un antibiotique de la famille des bêtalactamines ou d'une autre famille pour le traitement des infections respiratoires inférieures (compte tenu de la fréquence des pneumocoques comme agents pathogènes dans ce type d'infections).
- **Infections cutanées sévères -** telle que la staphylococcie maligne de la face -, des os et des parties molles, y compris les brûlures, cause les bacilles par Staphylococcus aureus ou Gramnegatieve (Pseudomonas aeruginosa, enterobacteriaceae).

  Le traitement avec tobramycine est surtout utile quand Obracin est associé avec bèta-lactam ou un autre antibiotique et ceci pendant une courte période.

  En cas d'infections sévères à staphylocoques où la pénicilline et d'autres médicaments potentiellement moins toxiques sont contre-indiqués, la tobramycine peut être prise en considération si les tests de sensibilité bactérienne et le jugement clinique en indiquent l'utilité.

  Des cultures bactériennes doivent être réalisées avant et pendant le traitement afin d'identifier les germes en cause et de tester leur sensibilité à la tobramycine.

Une autre thérapie appropriée doit être instaurée si les tests de sensibilité démontrent la résistance des organismes en cause vis-à-visde la tobramycine.

La tobramycine peut être administré en association avec une céphalosporine ou avec une pénicilline en cas de septicémie prouvée ou suspectée, provoquée par des germes à Gram-positif ou à Gram-négatif, de même que chez les patients souffrant d'autres infections sévères mais dont le germe causal n'a pas été identifié. Suivant la sévérité de l'infection et l'état du patient, les deux antibiotiques peuvent être administrés aux doses recommandées.

La fonction rénale doit être soigneusement contrôlée, surtout en cas d'administration de doses élevées des deux antibiotiques. Si des cultures appropriées ont été effectuées et que les résultats des tests de sensibilité sont disponibles, le traitement antibiotique doit être ajusté en conséquence.

4.2. Posologie et mode d'administration

OBRACIN doit être administré parentérale.
Avant le début du traitement, il faut déterminer le poids du patient pour un calcul précis de la dose.

Obracin peut s'administrer par voie intramusculaire et par voie intraveineuse. Il est conseillé de contrôler les concentrations sériques au pic et à la vallée.

A. Patients à fonction rénale normale:

Enfants: 6 à 7,5mg/kg/jour

Prématurés et nouveau-nés d'une semaine ou moins:
On peut administrer jusqu'à 4mg/kg/jour.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. Un traitement prolongé peut être nécessaire dans les cas d'infections rebelles ou compliquées. Il est conseillé de suivre les fonctions rénales, auditive et vestibulaire chez ces patients car la neurotoxicité se manifeste plus facilement lorsque le traitement se poursuit au-delà de dix jours.

Adultes atteints d'infections sévères:
5 mg/kg /jour (voir tableau 1).
Chez des adultes à fonction rénale normale, des infections urinaires ont répondu à un traitement de 2 à 3mg/kg/jour administrés en une injection I.M. unique.

Adultes atteints d'infections à risque vital:
- des doses 8-10 mg/kg /jour (voir tableau 1);
- cette posologie doit être ramenée à 5mg/kg/jour dès que l'état clinique du malade le permet;
- afin d'éviter une toxicité accrue, par suite de taux sériques excessifs, ne pas dépasser 5mg/kg/jour sauf en cas de contrôle des taux sériques.

Chez les **patients atteints de mucoviscidose**, il peut être nécessaire d'administrer jusqu'à 8 et 10mg/kg/jour afin d'obtenir des taux sériques thérapeutiques. Les taux sériques pouvant varier d'un patient à l'autre, il est recommandé de suivre étroitement ce paramètre.

T A B L E A U 1

Schéma posologique pour des adultes à fonction rénale normale

Pour un patient pesant	Dose **usuelle** en cas d'infections sévères 5 mg/kg		Dose **maximale** en cas d'infection à risque vital (à réduire dès que possible) 8-10 mg/kg	
	Mg/dose	**ML/dose**	**Mg/dose**	**ML/dose**
120 kg	600 mg	15 ml	960-1200 mg	24-30 ml
100 kg	500 mg	12,5 ml	800-1000 mg	20-25 ml
80 kg	400 mg	10 ml	640-800 mg	16-20 ml
60 kg	300 mg	7,5 ml	480-600 mg	12-15 ml
40 kg	200 mg	5 ml	320-400 mg	8-10 ml

la dose quotidienne peut être administrée en une injection quotidienne
(IM ou perfusion courte):

B. Patients atteints d'insuffisance rénale

Dans la mesure du possible les taux sériques de tobramycine doivent être contrôlés. Après une dose de charge de 5 mg/kg, la posologie doit être ajustée par la suite, soit par réduction des doses à administrer toutes les huit heures, soit en allongeant l'intervalle entre les doses normales (voir tableau 2). S'il est impossible de mesurer directement les taux sériques de tobramycine, cet ajustement doit s'opérer dans l'un ou l'autre cas en fonction du taux de créatinine sérique ou de sa clairance puisqu'il existe une bonne corrélation entre ces paramètres et la demi-vie de la tobramycine.

Le schéma posologique déduit de l'une ou l'autre de ces méthodes sera accompagné d'une surveillance attentive du patient tant du point de vue clinique que des valeurs de laboratoire.

Ce schéma sera adapté si nécessaire. Aucun de ces deux schémas ne doit être utilisé en cas de dialyse.

Réduction des doses toutes les 8 heures

On trouvera au tableau ci-dessous une échelle posologique convenablement ajustée et utilisable chez tout malade dont on connaît les taux sanguins de l'urée, de la créatinine ou la clairance de celle-ci. Le choix de la dose dans la tranche sélectionnée sera guidé par la sévérité de l'infection, la sensibilité du germe, certaines considérations particulières à chaque malade et tout spécialement la valeur de la fonction rénale.

Une méthode alternative pour calculer une posologie réduite avec intervalles de 8 heures (chez des patients avec des taux sériques stables et connus de la créatinine) est de diviser la dose normale recommandée par le taux spécifique de la créatinine du patient.

TABLEAU 2

**Traitement d'entretien après une dose de charge de 5mg/kg (*)
en fonction de l'état rénal et du poids du malade.**

Fonction rénale	*Schema I* **Doses ajustées et administrées 1 fois par jour**

Azote uréique mg %	Créatinine sérique mg %	Clairance de créatinine ml/min	Poids 50 – 60 kg	60 – 80 kg
Normaal:			**240 mg**	**320 mg**
1 - 20	**1 - 1,3**	**≥ 70**	**120 – 240 mg**	**200 – 320 mg**
21 – 34	**1,4 – 1,9**	**69 – 40**	**80 – 100 mg**	**120 – 180 mg**
35 – 49	**2,0 – 3,3**	**39 – 20**	**40 – 72 mg**	**60 – 96 mg**
50 – 65	**3,4 – 5,3**	**19 – 10**	**20 – 36 mg**	**28 – 48 mg**
66 – 74	**5,4 – 7,5**	**9 – 5**	**10 - 18 mg**	**14 – 24 mg**
≥ 75	**≥ 7,6**	**≤ 4**		

(*) Dans les infections à pronostic vital, on peut administrer des doses de moitié supérieures aux doses recommandées. Si l'on se réfère à la créatinémie et à l'azote uréique sanguin pour mesurer le degré de l'atteinte fonctionnelle rénale, ces valeurs doivent refléter un taux stable d'azotémie d'origine rénale.

Posologie chez les patients obèses

Chez les obèses, la dose appropriée est celle établie en mg/kg, non pas en fonction du poids réel du patient mais bien celle établie en fonction du poids fictif. Le poids fictif de l'obèse est le poids corporel maigre estimé de ce patient majoré de 40 % du poids excédant celui-ci.

Administration intramusculaire

Après prélèvement de la dose appropriée dans le flacon, Obracin peut être administré directement.

Administration intraveineuse

Les doses sont les mêmes et pour la voie intraveineuse et pour la voie intramusculaire.

Pour une administration intraveineuse chez l'adulte, le volume de diluant (solution stérile de chlorure sodique à 0,9% ou de glucose à 5%) est en général de 50ml à 100ml. Chez l'enfant, le volume de diluant doit être proportionnellement moindre.

La solution diluée doit être perfusée au cours d'une période de 20 à 60 minutes. Des durées de perfusion inférieures à 20 minutes ne sont pas recommandées parce que le pic sérique pourrait excéder 12 µg/ml.

Obracin peut être administré soit à l'aide d'une perfusion intraveineuse, soit dans la tubulure d'une trousse à perfusion et ce en perfusion lente. Dans ces conditions, des taux sériques dépassant 12µg/ml peuvent être atteints pendant une courte période.

Le mélange extemporané d'Obracin à d'autres substances n'est pas recommandé.

En cas d'association à d'autres médicaments, Obracin doit être administré séparément, en se conformant à la posologie et à la voie d'administration recommandée.

4.3. Contre-Indications

En cas d'allergie à un aminoside quel qu'il soit, ou à l’un des excipients de la préparation, l'utilisation de la tobramycine est contre-indiquée.

Il en est de même en cas de myasthénie grave.

Des antécédents d'hypersensibilité ou de réaction toxique sévère à un aminoside, quel qu'il soit, peuvent aussi contre-indiquer l'utilisation de tout autre aminoside en raison de la sensibilité croisée des patients aux médicaments de ce groupe.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Appareil auditif

Les patients traités par la tobramycine (ou tout autre aminoside), resteront sous contrôle clinique et ce en raison du potentiel oto-et néphrotoxique des antibiotiques de cette famille. L'apparition de signes de neurotoxicité tant vestibulaire qu'auditive est possible. L'atteinte auditive est irréversible et généralement bilatérale. Elle peut être partielle ou totale. Cette atteinte de la huitième paire crânienne et la néphrotoxicité sont le plus à craindre chez les insuffisants rénaux ou chez les patients à fonction rénale normale qui reçoivent un traitement prolongé ou des doses supérieures à la posologie recommandée. Parmi les autres manifestations neurotoxiques possibles, on note: engourdissement, démangeaisons cutanées, crispations nerveuses ou convulsions.

Les risques d'atteinte auditive augmentent parallèlement à l'exposition du patient soit à des pics sériques élevés soit à des concentrations résiduelles (vallée) élevées. Les patients victimes d'une atteinte cochléaire peuvent ne développer aucun symptôme qui les avertirait de cette atteinte de la huitième paire crânienne pendant le traitement.

Une surdité bilatérale totale ou partielle peut se manifester progressivement après l'arrêt du traitement.

Système rénal et monitoring

Dans de rares cas, la néphrotoxicité peut ne devenir évidente que dans les premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement. La néphrotoxicité induite par les aminoglycosides est généralement réversible.

Une surveillance étroite de la fonction rénale et de la huitième paire crânienne est indispensable en cas d'altération de la fonction rénale avérée ou suspectée. Il en sera de même chez les patients dont la fonction rénale est normale au début du traitement et manifesterait des signes d'altération rénale en cours de traitement.

Les concentrations sériques d'aminoside au pic et à la vallée devraient être régulièrement mesurées au cours du traitement de sorte que l'on assure la présence de taux thérapeutiques tout en évitant les concentrations potentiellement toxiques. Un guide utile est la détermination des taux sériques après la 2e ou la 3e dose afin d'adapter individuellement la posologie. Cet examen est à répéter tous les trois ou quatre jours au cours du traitement.

En cas de modification de la fonction rénale, les taux sériques doivent être déterminés plus fréquemment; ainsi la dose unitaire ou l'intervalle d'administration doivent être adaptés en fonction des directives indiquées sous la rubrique "posologie et mode d'emploi".

Les pics doivent être déterminés sur du sérum prélevé dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse lente ou après 1 heure s'il s'agit de la voie intramusculaire.

Les taux en vallée doivent être déterminés sur du sérum prélevé 8 heures après l'administration ou immédiatement avant l'administration d'une nouvelle dose de tobramycine.

Il faut éviter de maintenir les concentrations sériques au-delà de 15 µg/ml. Des taux résiduels s'élevant au-delà de 0.5 µg/ml peuvent indiquer une accumulation tissulaire.

La détermination des taux sériques est particulièrement importante pour le contrôle du traitement des patients gravement atteints et à fonction rénale variable ou de ceux qui, infectés par des germes moins sensibles, reçoivent des doses maximales. Comme autres méthodes de dépistage d'une toxicité éventuelle, il faut encore mentionner la détermination de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique (à préférer à l'azote uréique ou à l'azote non protéique), l'examen du sédiment urinaire et les épreuves des fonctions auditive et vestibulaire.

Une accumulation tissulaire, un âge avancé et le cumul des doses peuvent contribuer à l'apparition d'une ototoxicité et d'une néphrotoxicité. La déshydratation est un autre facteur de risque. Les analyses d'urine sont recommandées; elles mettront en évidence une élimination plus importante de protéines et de cellules. L'azote uréique sanguin (BUN), la créatinine sérique et la clairance de créatinine devraient être contrôlés régulièrement. Lorsque cela est possible, il est recommandé de procéder à des audiogrammes chez les patients suffisamment âgés pour justifier le test (patients à haut risque). Des signes évidents d'altération des fonctions rénale, vestibulaire et/ou auditive nécessitent l'ajustement du traitement ou son arrêt. Les aminosides peuvent être absorbés en quantité appréciable lorsqu'ils sont appliqués localement ou en irrigation locale. Ceci peut conduire à des manifestations neuro- et néphrotoxiques.

Les concentrations sériques en calcium, magnésium et sodium doivent être contrôlées.

Populations particulières

Enfants
La tobramycine doit être administrée avec prudence chez les enfants prématurés et chez les nouveau-nés à cause de leur immaturité rénale qui entraîne une prolongation de la demi-vie sérique du produit.

Patients anesthésiés
Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été signalés chez des chats ayant reçu de fortes doses de tobramycine (40 mg/kg). Lors d'interventions chirurgicales, l'anesthésiste doit être informé de l'administration d'un aminoside.

Le risque d'une apnée prolongée ou secondaire devrait être envisagé si la tobramycine est administré chez des patients anesthésiés recevant également des agents bloqueurs de la transmission neuromusculaire, comme la succinylcholine, la tubocurarine ou le décomethonium.

Si un blocage neuromusculaire se produit, on peut y remédier par l'administration de sels de calcium.

Patients avec d'autres pathologies musculaires
Les aminosides doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles musculaires comme la myasthénie grave ou maladie de Parkinson. En effet, les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet de type curare sur la fonction neuromusculaire.

Patients allergiques
L'existence d'une allergie croisée entre les aminosides est connue.

Le sulfate de tobramycine contient du métabisulfite sodique qui peut causer des réactions de type allergique, incluant des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques sévères ou non pouvant entraîner une menace pour la vie chez certaines personnes sensibles. La prévalence globale d'hypersensibilité au sulfite dans la population générale est inconnue et probablement basse. La sensibilité au sulfite est plus fréquemment rencontrée dans la population asthmatique que dans la population non-asthmatique.

Patients brûlés

Chez les grands brûlés, la pharmacocinétique du médicament est altérée ce qui peut conduire à des taux sériques moins élevés. Lorsque de tels patients sont traités par la tobramycine, la mesure des taux sériques, base de détermination d'une posologie adéquate, est particulièrement recommandée.

Patients âgés
Les patients âgés peuvent avoir une fonction rénale altérée sans que cela n'apparaisse lors des tests de routine tels que l'azote uréique sanguin ou la créatinine sérique. La détermination de la clairance de la créatinine peut être plus utile. Une surveillance étroite de la fonction rénale pendant le traitement est particulièrement importante chez ces patients.

Autres précautions

L'inactivation de la tobramycine et d'autres aminosides par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines) a été démontrée in vitro et chez des patients dont la fonction rénale est gravement altérée. Une telle inactivation n'a pas été démontrée chez des patients à fonction rénale normale et chez lesquels les médicaments ont été administrés par des voies différentes.

L'usage prolongé de la tobramycine peut entraîner une prolifération de germes non sensibles. Dans ce cas, les mesures appropriées devront être prises.
L'administration intrathécale de tobramycine n'a pas été étudiée systématiquement.

4.5. Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

Obracin peut être administré en association avec une céphalosporine ou avec une pénicilline en cas de septicémie prouvée ou suspectée, provoquée par des germes à Gram-positif ou à Gram-négatif, de même que chez les patients souffrant d'autres infections sévères mais dont le germe causal n'a pas été identifié. Suivant la sévérité de l'infection et l'état du patient, les deux antibiotiques peuvent être administrés aux doses recommandées. La fonction rénale doit être soigneusement contrôlée, surtout en cas d'administration de doses élevées des deux antibiotiques (se référer à la rubrique "Posologie et mode d'emploi").

L'administration simultanée ou consécutive d'autres substances neurotoxiques et/ou néphrotoxiques est à éviter.

Ne pas administrer en même temps de diurétiques puissants (diurétiques de l'anse) en raison du potentiel ototoxique inhérent à certains d'entre eux; en outre certains diurétiques injectés par voie i.v. risquent de potentialiser la toxicité des aminosides en modifiant les taux sériques et tissulaires de l'antibiotique.

L'administration de probénécide n'influence pas le transport tubulaire de tobramycine.

La survenue de paralysies musculaires et respiratoires a été signalée chez des chats soumis à de très fortes doses de tobramycine (40mg/kg). Chez les malades anesthésiés et recevant des relaxants musculaires (succinylcholine, tubocurarine ou décomethonium), une apnée prolongée ou secondaire n'est pas exclue. L'administration de sels de calcium peut lever le blocage neuromusculaire dans certains cas.

L'inactivation de la tobramycine et d'autres aminosides par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines) a été démontrée in vitro et chez des patients dont la fonction rénale est gravement altérée.

Ne pas mélanger Obracin dans un même flacon ou une même seringue avec un autre médicament (en particulier avec un antibiotique de la famille des bêtalactamines): ils seront administrés séparément en utilisant la voie d'administration et la dose recommandée pour chacun.

4.6. Grossesse et allaitement

* *Grossesse*
Les aminosides peuvent provoquer des lésions au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte.

Les aminosides traversent les membranes placentaires. Plusieurs cas de surdité congénitale bilatérale totale et irréversible ont été décrits chez des enfants dont la mère avait été traitée à la streptomycine au cours de sa grossesse. Des effets indésirables sérieux ont été signalés chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né lorsque la mère avait été traitée avec d'autres aminosides pendant la grossesse.

Si la tobramycine est utilisée pendant la grossesse ou si une patiente devient enceinte au cours du traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

* *Allaitement*
La tobramycine est excrétée dans le lait maternel. La tobramycine ne devrait pas être administrée aux femmes allaitant à moins que le bénéfice ne justifie clairement les risques potentiels.

4.7. Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non aucun

4.8. Effets indésirables

La fréquence de ces effets indésirables a été déterminée comme suit (conformément à MedDRA) :

Très fréquent (≥1/10)
Fréquent (≥1/100, <1/10)
Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)
Rare (≥1/10.000, <1/1000)
Très rare (<1/10.000) ,fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Fréquent (≥1/100, <1/10)

Irreversibele oto - et/ou vestibulotoxiciteit (surtout lors du de longue durée traitement ou lors des doses élevées)
l'éosinophilie
Oligurie. Transaminase accru, les changements dans la fonction de rein, urée de sérum accrue et serumcreatinine.

Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)

douleur à l'endroit de l'injection
d'étourdissements, de vertiges,
Céphalées
protéinurie
urticaire
dermatite exfoliative
Pruritus

Rare (≥1/10.000, <1/1000)

Nausées, vomissements et diarrhée
Léthargie, fièvre
Paresthésies, désorientation, confusion mentale
Palpitations,
De vertiges, de bourdonnements et de sifflements d'oreille ainsi que d'une diminution de l'acuité auditive,
Troubles de Visus
Granulocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytopénie, anémie
Élévation de la bilirubine et du LDH sérique
Diminution du calcium, magnésium, sodium et potassium sériques
Réaction anaphylactique, dermatite exfoliative

Très rare (<1/10.000) ,fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

L'insuffisance rénale aiguë.
Il est rapporté une faiblesse musculaire ou de la répression de la respiration par le blocage neuromusculaire.
Obracin contient des sulfites quel type de réactions allergiques peuvent être causés (en particulier chez les asthmatiques), comme le bronchospasme et parfois un choc anaphylactique.

Note: les risques d'intolérance sont infimes chez les patients à fonction rénale normale lorsque le traitement est de courte durée et que la posologie recommandée n'est pas dépassée.

4.9. Surdosage

Pour débarrasser le sang de l'antibiotique en cas de surdosage ou de réactions toxiques, une hémodialyse (ou éventuellement une dialyse péritonéale) peut être mise en place. Les techniques d'épuration extra-rénales sont particulièrement indiquées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Code ATC : J01GB01
Pharmacothérapeutique: antibiotique du groupe des aminoglycoside.

OBRACIN est soluble dans l'eau, antibiotique bactéricide du groupe des aminoglycoside, il est produit par *Actinomyces, Streptomyces tenebrarius*.

*** Microbiologie**

Les études *in vitro* ont montré que la tobramycine est bactéricide par inhibition de la synthèse des protéines microbiennes.

La tobramycine est généralement active in vitro à l'égard des germes suivants:
- *Pseudomonas aeruginosa;*
- *Proteus* (indologènes ou non) y compris le *Proteus mirabilis, le Morganella morganii, le Proteus vulgaris* et le *Providencia rettgeri*;
- *Escherichia coli;*
- *Klebsiella sp.;*
- *Enterobacter sp.;*
- *Serratia sp.;*
- *Citrobacter sp.;*
- *Providencia sp.;*
- tous les staphylocoques, y compris le *staphylocoque doré*. Un large pourcentage de souches de MRSA rencontrées en hôpitaux est aussi résistant aux aminosides.

Les aminosides n'ont qu'une très faible activité sur les autres germes à Gram-positif, y compris Streptococcus pyogenes, S.pneumoniae et les entérocoques.

Bien que la plupart des streptocoques du groupe D soient résistants, certains d'entre-eux se sont révélés sensibles à l'antibiotique in-vitro.

Les études in-vitro ont aussi montré que l'association d'un aminoside à un antibiotique interférant avec la synthèse de la paroi bactérienne avait une action synergique à l'égard de certaines souches de streptocoques du groupe D.

L'association de pénicilline G et de tobramycine a un effet synergique bactéricide in-vitro sur certaines souches de E. faecalis. Cependant, cette association n'a pas d'effet synergique sur d'autres organismes très proches comme E. faecium. Le typage des streptocoques du groupe D à lui seul ne suffit pas à prédire la sensibilité. Il est recommandé de procéder à l'étude de sensibilité et aux tests de synergie.

In vitro, l'association de la tobramycine et de la carbénicilline est synergique vis-à-vis du *P.aeruginosa*. D'autres organismes à Gram-négatif peuvent être atteints grâce à la synergie résultant de l'association de la tobramycine avec certaines céphalosporines.

Une résistance croisée entre les aminoglycosides peut se rencontrer et dépend largement d'une inactivation par des enzymes bactériennes.

Etude de la sensibilité par la méthode des disques
Si l'on utilise la méthode des disques de Bauer-Kirby-Sherris-Turck, on peut constater qu'un disque de 10µg de tobramycine provoque une zone d'inhibition d'au moins 15mm lorsqu'il s'agit d'une souche bactérienne sensible à la tobramycine, une zone de 13 ou 14mm, lorsqu'il s'agit d'une souche de sensibilité intermédiaire, et de 12mm au maximum en présence d'organismes résistants.

Lorsque l'on utilise la méthode de dilution, un isolat bactérien peut être considéré comme sensible à la tobramycine si la C.M.I. est inférieure à 4µg/ml; il est résistant si la C.M.I. est supérieure ou égale à 8µg/ml (ELSI criteria).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intramusculaire, les pics sériques maximaux de tobramycine se manifestent entre la 30e et la 90e minute. L'administration par cette voie d'une dose de 1mg/kg de poids corporel produit un pic sérique maximal de l'ordre de 4 à 6µg/ml; des taux mesurables persistent jusqu'à huit heures. Ces taux "mesurables" ne veulent pas nécessairement dire "thérapeutiques". On estime généralement que les taux sériques thérapeutiques se situent entre 4 et 6µg/ml. Le taux en vallée doit se situer en-dessous de 2µg/ml (voir "Précautions particulières").

Chez une fois le daagse dose 5 de mg/kg poids du corps, on atteint les miroirs de sérum le plus souvent maximaux dans l'ordre de hauteur 10 - 16 de µg/ml. La concentration de vallée, doivent s'élever à 24 heures plus tard moins de 0,5 µg/ml.

L'administration d'Obracin en perfusion intraveineuse pendant une période d'une heure fournit des concentrations sériques similaires à celles obtenues à l'aide d'une injection intramusculaire.

La tobramycine n'est que très faiblement absorbé au niveau du tractus gastro- intestinal.

Une injection intraveineuse en embol d'une dose unique de 1,5 mg/kg procure rapidement des pics sériques de 9,2 à 29,8 µg/ml qui tombent à moins de 11 µg/ml dans les 15 minutesqui suivent.

L'administration d'Obracin au rythme d'une injection toutes les huit heures n'entraîne pas d'accumulation dans le sérum des malades à fonction rénale intacte, excepté chez les nouveau-nés.

Chez les patients à fonction rénale altérée et les nouveau-nés, les concentrations sériques de l'antibiotique sont généralement plus élevées et peuvent être mesurées durant des périodes plus longues que chez l'adulte à fonction rénale normale. Aussi faut-il, chez de tels patients, adapter la posologie en conséquence (voir "Posologie et mode d'emploi).

La tobramycine est éliminé presque exclusivement par filtration glomérulaire.

Sa clairance rénale est identique à celle de la créatinine endogène. Les études d'ultrafiltration ont montré qu'il n'existait pratiquement pas de liaison protéique pour cet antibiotique.

Chez les malades à fonction rénale intacte, on retrouve jusqu'à 84% de la dose administrée dans les urines de huit heures et 93% dans les 24 heures.

L'administration intramusculaire d'une dose unique de 1 mg de tobramycine par kilo de poids corporel permet d'obtenir des concentrations urinaires de l'ordre de 75 à 100 µg/ml. Au bout de plusieurs jours de traitement, la quantité de tobramycine éliminée dans les urines atteint la presque totalité de la dose journalière administrée.

La demi-vie sérique moyenne chez le sujet normal est de deux heures. La demi-vie étant d'autant plus longue que la clairance de la créatinine est plus basse, il convient d'adapter la posologie en conséquence. Chez les patients hémodialysés, il est possible d'éliminer de 25 à 70% de la dose administrée selon la durée et le type de dialyse.

La tobramycine est présente dans les tissus et les liquides biologiques après administration parentérale. Dans la bile et les selles, les concentrations de tobramycine sont généralement faibles, témoignant ainsi d'une excrétion biliaire négligeable. Dans le liquide céphalorachidien, les taux restent très bas après administration parentérale. En cas d'atteinte du SNC, il peut être jugé nécessaire d'augmenter la concentration dans le liquide céphalorachidien. La préférence devrait être donnée à des injections intraventriculaires à l'aide d'une pompe Omaya plutôt qu'aux injections intrarachidiennes. Cette pratique en est encore au stade expérimental.

La tobramycine a été mise en évidence au niveau des expectorations, du liquide péritonéal et synovial et des exsudats d'abcès; il traverse également les membranes placentaires.

Des adultes dont le volume liquidien extracellulaire est augmenté présentent des taux sériques plus bas qu'attendus. Chez des patients grièvement brûlés, la demi-vie sérique de la tobramycine peut être réduite et conduit alors à des taux sériques moins élevés que prévus.

Le transport tubulaire rénal de la tobramycine n'est pas influencé par le probénécide.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pas preklinische de données pertinentes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phénol, Edetate de sodium, Bisulfite de sodium, eau pour injection.

6.2. Incompatibilités

Non aucun

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

La préparation est sous la forme offerte stable. Il doit être gardé dans l'obscurité et à l'extérieur de la portée

des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

OBRACIN est disponible dans injectieflacons 80 de mg (2 ml) :

- dans les boîtes 3 d'injectieflacons 80 de mg ;

- dans les boîtes 25 d'injectieflacons 80 de mg (emballage de hôpital).

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Non aucun

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eurocept BV

Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:

BE095304

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation: 01- juni 1995
B. Date de renouvellement de l'autorisation: 13 Mars 2009

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR / APPROBATION DE LA NOTICE

Mars 2012.
Date d'approbation finale de la RCP: 04/2012.